

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/36, 31/335, C07D 319/20, 407/12	A1	(11) 国際公開番号 WO99/08675
		(43) 国際公開日 1999年2月25日(25.02.99)

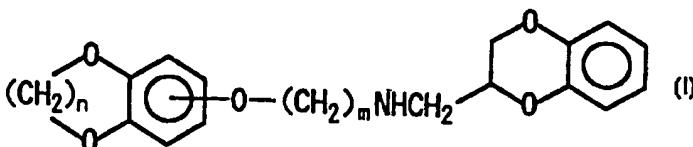
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03665	(22) 国際出願日 1998年8月19日(19.08.98)	(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平9/222424	1997年8月19日(19.08.97)	JP
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)[JP/JP] 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 阿部倫一(ABE, Michikazu)[JP/JP] 斎藤健一(SAITO, Ken-ichi)[JP/JP] 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地 三菱化学株式会社 横浜総合研究所内 Kanagawa, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)		

(54)Title: REMEDIES FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME

(54)発明の名称 過敏性腸症候群の治療剤

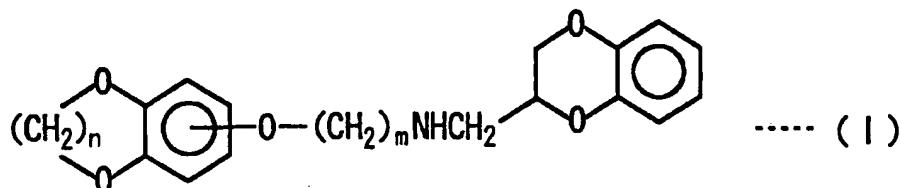
(57) Abstract

Preventives and/or remedies for irritable bowel syndrome which contain as the active ingredient substances selected from the group consisting of alkylenedioxybenzene derivatives represented by general formula (I) (for example 5-[3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl]amino]propoxy]-1,3-benzodioxole), pharmaceutically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of both, wherein m is an integer of from 2 to 5; and n is an integer of from 1 to 3.



(57)要約

下記一般式 (I) :



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体(例えば5-[3-[(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール)及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む過敏性腸症候群の予防及び/又は治療剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レント	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB ベルバトス	GH ガーナ	MC モナコ	TJ トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TG タジキスタン
BF ブルガニア・ファン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴー	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジエール	YU ユーロースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	
CN 中国	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	
ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	

WO99/08675

PCT/JP98/03665

明細書

過敏性腸症候群の治療剤

技術分野

本発明は、特定のアルキレンジオキシベンゼン誘導体を有効成分として含み、過敏性腸症候群の治療及び／又は予防に有用な医薬に関する。

背景技術

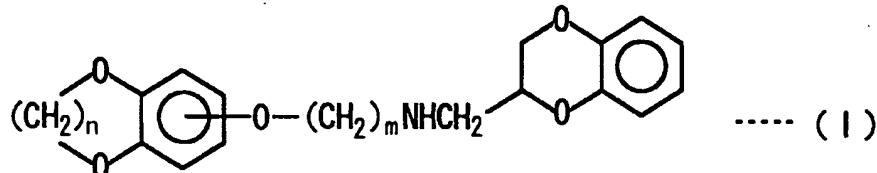
過敏性腸症候群は、ストレスなどの要因によって引き起こされ、腹痛や下痢などの消化器系の身体症状を主症状とする疾患である。従来、この疾患は、痙攣性大腸 (spastic colon)、神経性大腸炎 (nervous colitis)、粘液性大腸炎 (mucous colitis)、機能性大腸炎 (functional colitis)、又は大腸神経症 (colonic neurosis) とも呼ばれていたが、大腸だけに起こる疾患ではなく、小腸をも含めた消化管の機能疾患とも考えられるので、「大腸」の代わりに「腸」という言葉が用いられるようになっている。この疾患の要因として、ホルモンなどの生理的因子、食物やストレスなどの外来からの刺激、感情因子、及び遺伝的な体質などが示唆されている。

過敏性腸症候群の治療において症状を完全に消失させることは一般的には困難であり、通常は、種々の愁訴をやわらげて通常の日常生活で支障のない状態に改善することを目的とした治療が行われる。治療方法としては、心理療法、生活指導、食餌療法などのほか、患者の愁訴に対して対症的に薬物療法が用いられている（上掲書参照）。過敏性腸症候群の薬物療法としては、下痢のような消化管運動の亢進に対してはロペラミドなどのオピオイド作動薬または臭化メベンゾラートや臭化チメピジウムなどの抗コリン剤が用いられており、不安や不眠などの症状に対してはジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤が処方されている。しかしながら、原因療法を可能にする薬物療法は未だ確立されていない。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

一方、下記の式：



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体が知られている(特開平3-264528号公報、特開平4-288072号公報)。これらの刊行物には、上記の一般式で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体が、セロトニン1A受容体サブタイプに結合するとともに、抗コンフリクト作用を示し、不安障害、精神分裂病、及び躁うつ病等の治療に有用であることが開示されている。

より具体的には、m=3；n=2；メタ置換の化合物(No. 1)、m=3；n=2；メタ置換の化合物(No. 2)、m=3；n=3；メタ置換の化合物(No. 3)、m=4；n=1；メタ置換の化合物(No. 4)、m=4；n=3；メタ置換の化合物(No. 6)、m=5；n=1；メタ置換の化合物(No. 7)、m=3；n=1；オルト置換の化合物(No. 13)について、セロトニン1A受容体サブタイプに対する親和性(Ki値)が開示されている。また、同公報には上記のNo. 1の化合物、No. 2の化合物、No. 3の化合物が抗コンフリクト作用を有し、不安障害、精神分裂病、躁うつ病等の治療に有用であることが開示されている。

腸管の運動にセロトニンが関与していることが明らかにされており、セロトニン3受容体サブタイプの拮抗薬が腸管運動の抑制に有効であることが示唆されている(Miyataら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 261, pp. 297-303, 1992)。また、セロトニン1A受容体サブタイプの作動薬がラットの強制水泳ストレス負荷による脱糞に対して抑制作用を示すことが知られている(Foremanら, Drug Dev. Res., 34, pp. 66-85, 1995)。しかしながら、強制水泳法は抗うつ薬のスクリーニング系としては確立されているものの、過敏性腸症候群の動物モデルとしての妥当性

WO9908675

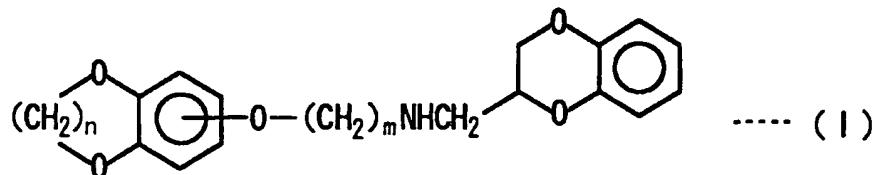
PCT/JP98/03665

は明らかにされていない。また、セロトニン1A受容体作動薬の一つであるタンドスピロンは、過敏性腸症候群の患者に対する二重盲検試験において改善傾向を示すものの、プラセボと比較して治療効果での有意差は認められていない(Kimuraら, 臨床評価, 20, pp. 225-257, 1992)。特開平3-264528号公報及び特開平4-288072号公報には、上記の化合物が過敏性腸症候群に対して治療効果を有することは示唆ないし教示されていない。

発明の開示

本発明は、過敏性腸症候群の予防及び/又は治療に有用な医薬を提供することを課題としている。本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、特定のアルキレンジオキシベンゼン誘導体が過敏性腸症候群の病態モデルに対して有効性を示し、過敏性腸症候群の予防及び/又は治療に有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、下記の式(I)：



(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として過敏性腸症候群の予防及び/又は治療剤を提供するものである。本発明の好ましい態様として、上記式(I)においてnが1である化合物〔特に好ましくは5-[3-[(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソール〕及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の過敏性腸症候群の予防及び/又は治療剤が提供される。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

別の好ましい態様では、上記の予防及び／又は治療剤は、上記の群から選ばれる有効成分である物質と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。

別の観点からは、本発明により、上記過敏性腸症候群の予防及び／又は治療剤の製造のための上記式（I）で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用；並びに、上記式（I）で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む、過敏性腸症候群の予防及び／又は治療方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明医薬の作用を抑制する薬物の作用を示した図である。（a）は本発明医薬の作用がセロトニン1A受容体拮抗薬であるN-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-propanamide (WAY100135)によって抑制されることを示しており、（b）は対照薬ブスピロン及びタンドスピロンの共通代謝物である1-(2-pyrimidinyl)piperazine (1-PP)によって本発明医薬の作用が抑制されることを示している。図中、*は一元配置の分散分析後にチューキーの方法で多重比較を行った場合に危険率5%で有意差を認めたことを示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の予防及び／又は治療剤は、上記式（I）で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる物質を有効成分として含むことを特徴としている。一般式（I）で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体は公知であり、例えば、特開昭57-108088号公報、同58-219114号公報、及び特開平3-264528号公報にその製造方法が開示されているので、当業者はこれらの物質を容易に入手可能である。上記式（I）に包含されるアルキレンジオキシベ

WO99/08675

PCT/JP98/03665

ンゼン誘導体のうち、nが1である誘導体が好適である。フェニル基上に置換するアミノアルキレンオキシ基の結合位置はアルキレンジオキシ基の1個の酸素原子に対してオルト位又はメタ位のいずれでもよいが、メタ位であることが好ましい。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で示される遊離形態のアルキレンジオキシベンゼン誘導体のほか、生理学的に許容されるそれらの塩を用いてもよい。このような塩としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、又は硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、又はパラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。また、遊離形態の化合物又は上記の塩の任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。溶媒和物を形成しうる溶媒は生理学的に許容される溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、又は酢酸エチル等を挙げができる。これらのうち、エタノール溶媒和物などを好適に用いることができる。

一般式(I)で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体は1個の不斉炭素を有しており、2種類の光学異性体が存在する。このような光学異性体の製造方法及び医薬用途については、特開平4-288072号公報に記載があり、2種の光学異性体はいずれも当業者に利用可能である。本発明の医薬の有効成分としては、上記アルキレンジオキシベンゼン誘導体の光学的に純粋な形態の光学異性体、又は光学異性体の任意の混合物のいずれを用いてもよい。光学異性体を用いる場合にはS体を用いることが好ましい。また、光学異性体の等量混合物であるラセミ体を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分として好適なアルキレンジオキシベンゼン誘導体を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の誘導体に限定されることはない。

WO'99/08675

PCT/JP98/03665

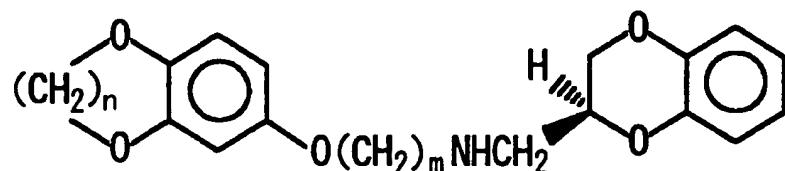


表 1

化合物 No. m n

1	3	1
2	3	2
3	3	3
4	4	1
5	4	2
6	4	3
7	5	1
8	5	2
9	5	3
1 0	2	1
1 1	2	2
1 2	2	3

wo 99/08675

PCT/JP98/03665

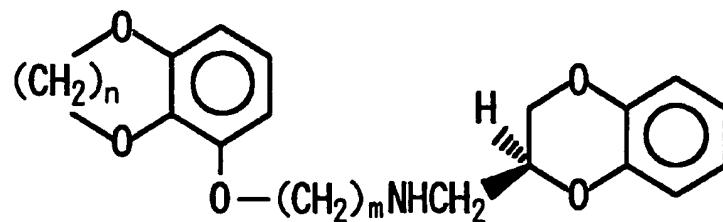


表 2

化合物 N o. m n

化合物 N o.	m	n
1 3	3	1
1 4	3	2
1 5	3	3
1 6	4	1
1 7	4	2
1 8	4	3
1 9	5	1
2 0	5	2
2 1	5	3
2 2	2	1
2 3	2	2
2 4	2	3

上記の表 1 及び 2 に例示された化合物のうち、特に好ましい化合物として N o. 1 の化合物を挙げることができるが、この化合物は、特開平 3-264528 号公報及び特開平 4-288072 号公報に具体的に示されている。なお、特開平

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

3-264528号公報及び特開平4-288072号公報には、本発明の有効成分である式(I)のアルキレンジオキシベンゼン誘導体がセロトニン1A受容体サブタイプに高い親和性を有しており、抗コンフリクト作用を有することが示されている。また、これらの刊行物には、該アルキレンジオキシベンゼン誘導体が不安障害、精神分裂病、又は躁うつ病等の治療に有用であることが開示されているが、これらの誘導体が過敏性腸症候群の治療に有用であることは全く示唆ないし教示されていない。

本発明の医薬は過敏性腸症候群の予防及び／又は治療に有用である。過敏性腸症候群は、一般的には、便秘、下痢、交替性便通異常などが持続し、種々の腹部の不定愁訴を訴えるが、これらの症状を説明するのに十分な器質的病変が腸管の内外部及び関連臓器に証明されない腸管の機能的疾患と定義されているが（松永ら、過敏性大腸症候群、増田正典編；臨床消化器病講座2. 腸疾患、金原出版、1977）、この疾患は、痙攣性大腸（spastic colon）、神経性大腸炎（nervous colitis）、粘液性大腸炎（mucous colitis）、機能性大腸炎（functional colitis）、又は大腸神経症（colonic neurosis）と呼ばれる場合もある。また、従来、S状結腸過長症、移動性盲腸、慢性大腸炎、内臓下垂症などの病名を付されてきた疾患を含む場合もある。この疾患の病型分類は、一般的には、痙攣性大腸、神経性下痢、及び粘液症痛を含んでいるが、痙攣性便秘型、慢性下痢型、弛緩性便秘型、腸ガス症候群、及び慢性腹症に分類される場合もある。

さらに、過敏性腸症候群には、胆道ディスキネジア、胃排出能低下、ヒステリ一球、非特異的な食道機能異常、神経性嘔吐症、再発性腹痛、単純性便秘などが含まれる場合もある。従って、本明細書において用いられる「過敏性腸症候群」という用語は、これらの疾患を含めて最も広義に解釈されるべきである。なお、過敏性腸症候群の診断基準としては NIH の基準、Manning の基準、及び Cook らの基準が提案されているが、熟練した医師がこれらのいずれかの基準に従ってこの疾患を容易に診断でき、本発明の医薬の適用を適切に決定できることはいうまでもない（過敏性腸症候群についての総説として、朝倉均著、「ストレスと過敏

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

性腸症候群」、臨床消化器内科、Vol. 8, No. 8, pp. 1373-1381, 1993 を参照のこと)。

本発明の医薬としては、上記アルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質自体をヒトを含む哺乳類に投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記物質の1種又は2以上と製剤用添加物とを含む医薬組成物を製造して患者に投与することが好適である。このような医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、丸剤、トローチ、舌下剤、若しくは液剤などの経口投与用の製剤、または注射剤、点滴剤、座剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、若しくは経皮吸収型の貼付剤等の非経口投与用の製剤を挙げることができる。

経口投与用の錠剤又はカプセル剤は、通常は単位投与物として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、又は湿潤剤のような通常の製剤用添加物を用いて製造することができる。錠剤は当業界で周知の方法に従って、例えば、腸溶性コーティング剤を用いてコーティングすることができ、例えば、セルロース、マンニトール、又はラクトースなどの充填剤；澱粉、ポリビニルポリピロリドン、澱粉誘導体、又はナトリウム澱粉グリコラートなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤を用いて製造してもよい。

経口投与用の液剤は、例えば、水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シリップ剤又はエリキシル剤などのほか、使用前に水又は適当な水性媒体を添加することにより溶解可能な凍結乾燥品などの形態の乾燥製剤として提供することができる。このような液剤には、通常の製剤用添加物、例えばソルビトール、シリップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素化食用脂肪のような沈殿防止剤；レシチン、ソルビタンモノオレート、アラビアゴムのような乳化剤；アーモンド油、精留ココナッツ油、油状エステル（例えばグリセリンのエステル）、プロピレングリコール、エチルアルコールのような（食用油も包含しうる）非水

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

性媒体；p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル、エチルエステル、若しくはプロピルエステル、又はソルビン酸のような保存剤；及び必要に応じて通常の香味剤又は着色剤を配合することができる。

経口投与用の製剤は、混合、充填、または打錠などの当業界で周知の方法により製造することができる。また反復複合操作を用いて、多量の充填剤などを使用した製剤中に有効成分を分布させてもよい。注射剤や点滴剤などの非経口投与用の製剤は、一般的には、有効成分である上記の物質と滅菌媒体とを含有する単位投与量製剤として提供されるが、上記物質を適宜の媒体に溶解して滅菌濾過し、ついで適当なバイアル又はアンプルに充填して密封することにより製造することができる。安定性を高めるために、組成物を凍結した後にバイアル中に充填し、水を真空中で除去してもよい。非経口投与用の懸濁液は、実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、有効成分を媒体に懸濁してエチレンオキシドなどのガス滅菌を行うことにより好適に製造できる。また、有効成分が均一分布となるように、必要に応じて界面活性剤や湿润剤等を添加してもよい。

本発明の医薬の投与量は、治療や予防の目的、治療又は予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定すればよいが、通常の場合、成人1日あたり、経口投与により有効成分量として0.01mg～1000mg程度、好ましくは1～100mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与してもよい。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例において、本発明の医薬の有効成分として上記表1に例示されたNo.1の化合物($m=3$; $n=1$; メタ置換：以下、実施例において「本発明医薬」と略記する。)を用いた。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

例 1：本発明医薬の過敏性腸症候群モデル動物に対する作用

拘束ストレスによる脱糞数の増加は過敏性腸症候群の病態モデルとして広く用いられている(Miyata ら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 261, pp. 297-303, 1992)。そこで、ウイリアムズらの方法(Williams ら, *Gastroenterology*, 94, pp. 611-621, 1988)に準じて過敏性腸症候群の病態モデル動物を作成し、本発明の医薬の有効性を評価した。ラットに本発明医薬を投与し、1時間後にエーテル麻酔下でガムテープを用いて前肢を胴部に固定した(拘束ストレス負荷)。拘束1時間後に脱糞数を計数し、対照群と比較した。なお、薬物併用実験では、本発明医薬を拘束30分前、併用薬を拘束1時間前にそれぞれ投与した。拘束ストレスの負荷によって、ラットの脱糞数は平均0.2個から11.5個に有意に増加した。本発明医薬は用量依存的に拘束ストレスによって誘発される脱糞数の増加を抑制した(表3)。

セロトニン1A受容体作動薬の8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin(8-OH-DPAT)を腹腔内投与した場合には、本発明医薬を投与した場合と同様にストレス性脱糞が抑制されたが、他のセロトニン1A受容体作動薬であるブスピロン及びタンドスピロンには有意な作用は認められなかった(表3)。また、抗うつ薬のアミトリピチリン及び抗不安薬のジアゼパムは、それぞれ高用量の100mg/kg及び30mg/kgで有意な抑制作用が認められたものの、より低用量では作用が認められなかった(表3)。この結果は、脱糞抑制作用がすべてのセロトニン1A受容体作動薬に共通して認められる作用ではなく、抗うつ剤や抗不安剤が一般的には過敏性腸症候群に対してほとんど有効ではないことを示している。

本発明医薬の作用はセロトニン1A受容体拮抗薬のN-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-propanamide(WAY100135)によって抑制された(図1a)。また、対照薬ブスピロン及びタンドスピロンの共通代謝物である1-(2-pyrimidinyl)piperazine(1-PP)によって拮抗された(図1b)。これらの結果は、本発明医薬の作用がセロトニン1A受容体を介したものであることを示唆している。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

ラットの強制水泳ストレスにおいてセロトニン 1A 作動薬が脱糞抑制作用を有することが報告されているが(Foreman ら, Drug Dev. Res., 34, pp. 66-85, 1995)、その報告によれば、ブスピロンにも有意な脱糞抑制作用が認められている。従つて、上記刊行物に記載された強制水泳ストレスモデルは、過敏性腸症候群の病態モデルとして確立された拘束ストレスモデル（本試験例で用いたもの）とは質的に異なるモデルであり、過敏性腸症候群の病態モデルとして適切ではない可能性がある。なお、本発明医薬は動物モデルにおいて抗不安作用が認められているが(Abe ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 278, pp. 898-905, 1996)、本発明医薬は、過敏性腸症候群の治療において腸管の運動機能を直接調節するとともに、不安を取り除くことによって相乗的に治療効果を高めるものと考えられる。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

表 3

化合物 (投与経路) 用量 脱糞数の抑制率(%)

本発明医薬	0.3(mg/kg)	29
(経口)	1	45 *
	3	81 *
ブスピロン	10	-12
(経口)	30	12
	100	44
タンドスピロン	30	-8
(経口)	100	4
	300	44
ジアゼパム	3	26
(経口)	10	36
	30	77 *
アミトリプチリン	10	17
(経口)	30	-6
	100	69 *
フルオキセチン	10	24
(経口)	30	15
	100	26
8-OH-DPAT	0.03	25
(腹腔内)	0.1	74 *
	0.3	97 *

* 危険率 5% で有意差あり

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

産業上の利用可能性

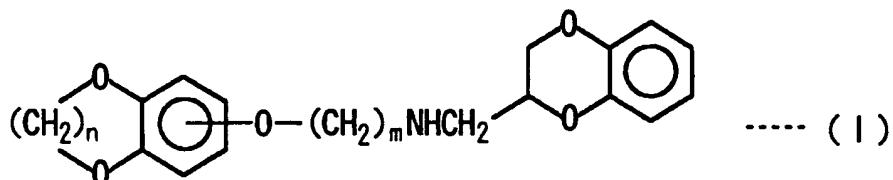
本発明の医薬は、過敏性腸症候群の予防及び／又は治療に有用である。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



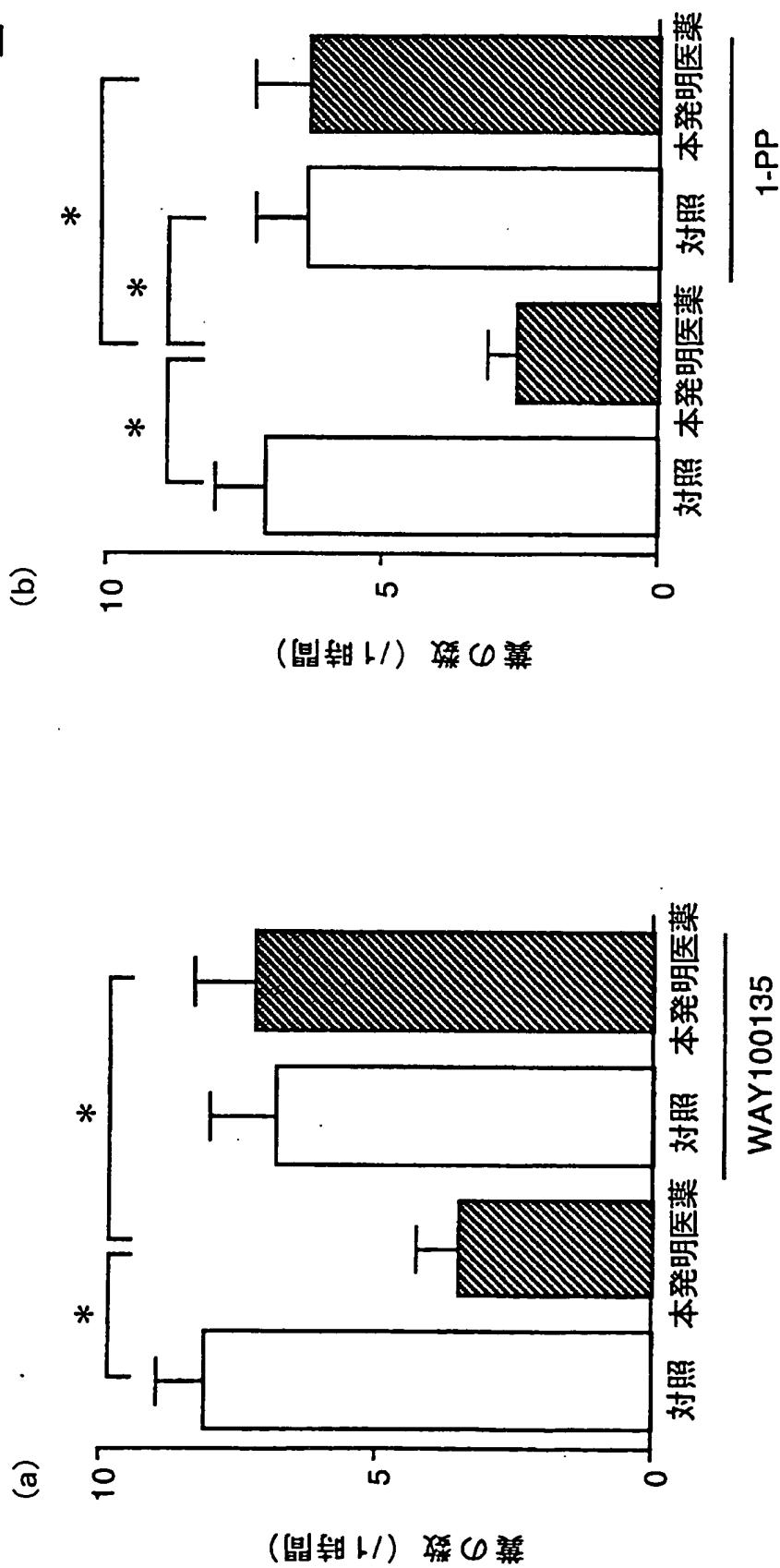
(式中、mは2～5の整数を表し、nは1～3の整数を表す。) で示されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む過敏性腸症候群の予防及び／又は治療剤。

2. アルキレンジオキシベンゼン誘導体が5-[3-[(2S)-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)アミノ]プロポキシ]-1,3-ベンゾジオキソールである請求の範囲第1項に記載の予防及び／又は治療剤。
3. 請求の範囲第1項に記載の過敏性腸症候群の予防及び／又は治療剤の製造のための上記式 (I) で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用。
4. 過敏性腸症候群の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項に記載の式 (I) で表されるアルキレンジオキシベンゼン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量を哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

WO 99/08675

PCT/JP98/03665

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/36, A61K31/335, C07D319/20, C07D407/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/36, A61K31/335, C07D319/20, C07D407/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	ABE M., SAITO K., "Reduction of wrap ... in rats", Jpn. J. Pharmacol., Vol. 77, No. 3, p.211-217, 1998 July	1-3
A	JP, 4-288072, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 13 October, 1992 (13. 10. 92) (Family: none)	1-3
A	JP, 3-264528, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 25 November, 1991 (25. 11. 91) & EP, 446921, A2 & US, 5168099, A	1-3

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 November, 1998 (16. 11. 98)Date of mailing of the international search report
24 November, 1998 (24. 11. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03665

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It involves methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP98/03665													
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K31/36, A61K31/335, C07D319/20, C07D407/12</p>															
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K31/36, A61K31/335, C07D319/20, C07D407/12</p>															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの															
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P X</td> <td>ABE M., SAITO K., 「Reduction of wrap . . . in rats」, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 77, No. 3, p. 211-217, 1998 July</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>J P, 4-288072, A(三菱化学株式会社), 13. 10月. 1992 (13. 10. 92) (ファミリーなし)</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>J P, 3-264528, A(三菱化学株式会社), 25. 11月. 1991 (25. 11. 91) & E P, 446921, A2 & U S, 5168099, A</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	P X	ABE M., SAITO K., 「Reduction of wrap . . . in rats」, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 77, No. 3, p. 211-217, 1998 July	1-3	A	J P, 4-288072, A(三菱化学株式会社), 13. 10月. 1992 (13. 10. 92) (ファミリーなし)	1-3	A	J P, 3-264528, A(三菱化学株式会社), 25. 11月. 1991 (25. 11. 91) & E P, 446921, A2 & U S, 5168099, A	1-3
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
P X	ABE M., SAITO K., 「Reduction of wrap . . . in rats」, Jpn. J. Pharmacol., Vol. 77, No. 3, p. 211-217, 1998 July	1-3													
A	J P, 4-288072, A(三菱化学株式会社), 13. 10月. 1992 (13. 10. 92) (ファミリーなし)	1-3													
A	J P, 3-264528, A(三菱化学株式会社), 25. 11月. 1991 (25. 11. 91) & E P, 446921, A2 & U S, 5168099, A	1-3													
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が挙げられている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>															
国際調査を完了した日 16. 11. 98		国際調査報告の発送日 24.11.98													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 哲  4C 9160													
電話番号 03-3581-1101 内線 6853															

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/03665

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の治療による処置方法を包含するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。